

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2000 年 12 月 28 日 (28.12.2000)

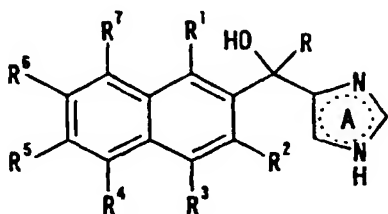
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 00/78727 A1

- (51) 国際特許分類: C07D 233/64 (74) 代理人: 弁理士 高橋秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.); 〒532-0024 大阪府大阪市淀川区十三本町2丁目17番85号 武田薬品工業株式会社 大阪工場内 Osaka (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP00/04036
- (22) 国際出願日: 2000 年 6 月 21 日 (21.06.2000) (81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CN, CR, CU, CZ, DM, DZ, EE, GD, GE, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MX, MZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, ZA.
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ: 特願平11/175070 1999 年 6 月 22 日 (22.06.1999) JP (84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号 Osaka (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 川上淳一 (KAWAKAMI, Jun-ichi) [JP/JP]; 〒630-0245 奈良県生駒市北新町4番6-301号 Nara (JP).
- 添付公開書類:  
— 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PROCESS FOR THE PREPARATION OF IMIDAZOLE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: イミダゾール誘導体の製造法



(V)

(57) Abstract: An industrially advantageous process for the preparation of compounds of general formula (V) exhibiting a steroid C17-C20 lyase inhibitory activity, which is reduced in the number of steps, attains a high yield and dispenses with the use of a heavy metal compound, wherein A is an optionally substituted imidazole ring; R is an optionally substituted hydrocarbon group or a heterocyclic group; and R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, and R<sup>7</sup> are each hydrogen, optionally substituted hydrocarbyl, OH, SH, NH<sub>2</sub>, acyl, halogeno, or the like.

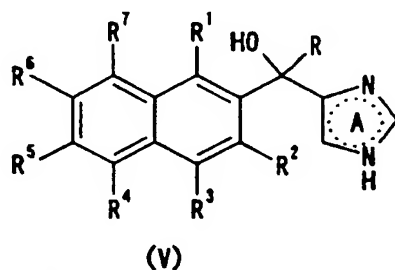
[続葉有]

WO 00/78727 A1



(57) 要約:

工程数が少なく、収率がよく、しかも重金属化合物を用いる必要がない等の工業的に有利な、ステロイドC<sub>17.20</sub>リアーゼ阻害作用を有する化合物(V)の製造法を提供する。



[式中、A環は置換されていてもよいイミダゾール環を、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基または複素環基を、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>はそれぞれ水素原子、それぞれ置換基を有していてもよい炭化水素基、OHまたはSHあるいはNH<sub>2</sub>、アシルまたはハロゲン等を示す。]

## 明 細 書

## イミダゾール誘導体の製造法

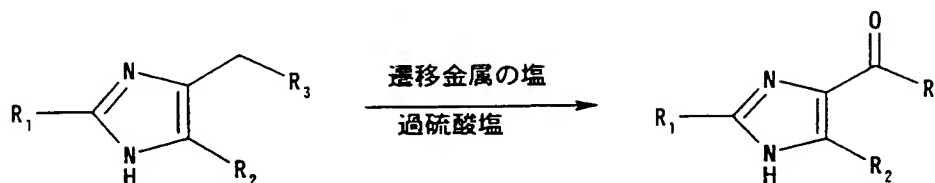
## 5 技術分野

本発明は、ステロイド  $C_{17,20}$  リアーゼ阻害作用等の医薬効果を有するナフタレン誘導体およびその中間体の製造法に関する。

## 背景技術

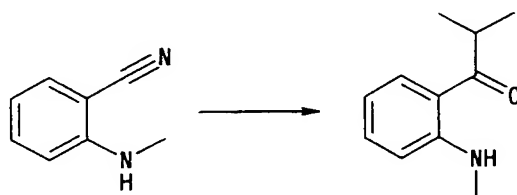
- 10 これまで芳香族化合物にアルカノイル基が置換した化合物の合成法としては、たとえばつぎのような反応が知られている。

① 特開平 7-285945 には、



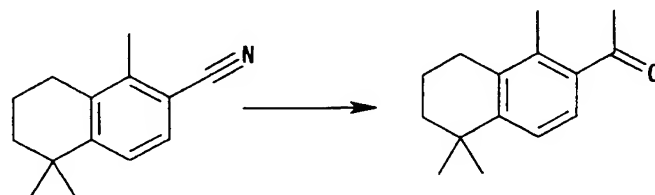
- 15 (式中、 $R_1$ 、 $R_2$ は水素原子、ハロゲン原子、アルキル基などを、 $R_3$ は水素原子、アルキル基、アリール基などを示す。)で表される反応が、

② Tetrahedron 49(7), 1431, (1993) には



で表される反応が、また

③ J. Org. Chem. 59(17), 4844(1994) には



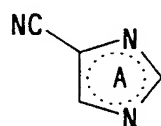
で表される反応が記載されている。

# 発明の開示

本発明者は、優れたステロイド  $C_{17,20}$  リアーゼ阻害作用等を有する下記式 (V) で表される化合物またはその中間体の製造法につき鋭意検討し、下式 (VI) で表される化合物から下式 (I) で表される化合物、下式 (III) で表される化合物を経て下式 (V) で表される化合物を合成したところ、予想外にも工程数が少なく、収率がよく、しかも重金属化合物を用いる必要がない等工業的に有利に下式 (V) で表される化合物が得られることを見出した。

すなわち、本発明は、

(1) 式：



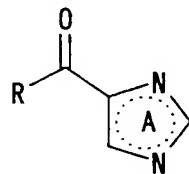
(I)

[式中、A環はさらに置換されていてもよいイミダゾール環を示す。] で表される化合物またはその塩と式：



(II)

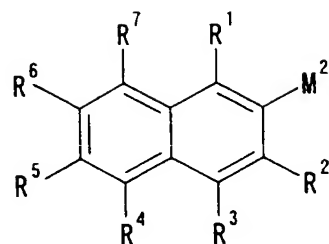
[式中、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $M^1$ はアルカリ金属原子または式： $-Mg-Y^1$  ( $Y^1$ はハロゲン原子を示す。) で示される基を示す。] で表される化合物またはその塩とを反応させ、ついで生成物を酸と接触させることを特徴とする式：



(III)

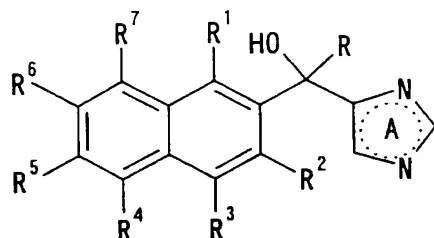
[式中、各記号は前記と同意義である。] で表される化合物またはその塩の製造法、

(2) 式 (III) で表される化合物またはその塩と式：



(IV)

〔式中、 $M^2$ はアルカリ金属原子または式： $-Mg-Y^2$  ( $Y^2$ はハロゲン原子を示す。)で示される基を、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基またはハロゲン原子を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式：

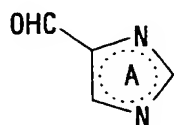


(V)

〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩の製造法、

(3) 式 (I) で表される化合物またはその塩と式 (I I) で表される化合物またはその塩とを反応させ、ついで生成物を酸と接触させることにより式 (III) で表される化合物またはその塩を得、ついでこれと式 (IV) で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式 (V) で表される化合物またはその塩の製造法、

(4) 式：



(VI)

〔式中、A環は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩とヒドロキシルアミンまたはその塩とを反応させ、生成物を脱水反応に付すことにより式 (I) で表される化合物またはその塩を得、これと式 (I I) で表される化合物

またはその塩とを反応させ、ついで生成物を酸と接触させることにより式 (III) で表される化合物またはその塩を得、ついでこれと式 (IV) で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式 (V) で表される化合物またはその塩の製造法、

- 5 (5) 式 (I)、(III)、(V) および (VI) の A 環が 1 位または 3 位が保護されていてもよいイミダゾール環である上記 (1)、(2)、(3) または (4) 記載の製造法、

- (6) R が置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいピリジル基である  
10 上記 (1)、(2)、(3) または (4) 記載の製造法、

(7) R が低級アルケニル基、シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基または置換基としてハロゲン原子を有していてもよい低級アルキル基である上記 (1)、(2)、(3) または (4) の製造法、

- 15 (8) R が  $C_{1-6}$  アルキル基である上記 (1)、(2)、(3) または (4) 記載の製造法、

(9) R がイソプロピル基である上記 (1)、(2)、(3) または (4) 記載の製造法、

- (10)  $M^2$  がナトリウム、カリウムまたは式:  $-Mg-Y^2$  ( $Y^2$  はハロゲン原子を示す。) で示される基である上記 (2)、(3) または (4) 記載の製造法、  
20

(11) 式 (I) で表される化合物またはその塩と式 (II) で表される化合物またはその塩との反応生成物を硫酸と接触させる上記 (1)、(3) または (4) 記載の製造法、

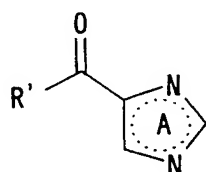
- 25 (12) 式 (I) で表される化合物またはその塩 1 当量に対し、式 (II) で表される化合物またはその塩を 3 当量以上用いる上記 (1)、(3) または (4) 記載の製造法、

(13) 式 (I) で表される化合物またはその塩と式 (II) で表される化合物またはその塩とをテトラヒドロフラン中で反応させることを特徴とする上記 (1)

、(3)または(4)記載の製造法、

(14)式(I)で表される化合物またはその塩と式(II)で表される化合物またはその塩とを、式(I)で表される化合物またはその塩1当量に対し50当量以上の溶媒中で反応させる上記(1)、(3)または(4)記載の製造法、

5 (15)式:



(IIIa)

[式中、R'は置換基を有していてもよい炭素数3以上のアルキル基を示す]で表される化合物またはその塩、

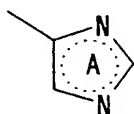
10 (16) R'が置換基を有していてもよい炭素数3以上の分枝状アルキル基である上記(15)記載の化合物、

(17) 1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノンまたはその塩、  
等に関する。

上記式中、M<sup>1</sup>およびM<sup>2</sup>で示されるアルカリ金属原子としては、たとえばナトリウム原子、カリウム原子、リチウム原子などが挙げられる。

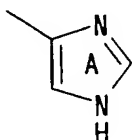
Y<sup>1</sup>およびY<sup>2</sup>で示されるハロゲン原子としては、たとえばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、よう素原子などが挙げられる。

上記式(I)、(III)、(IIIa)、(V)および(VI)中、A環はさらに置換されていてもよいイミダゾール環を示し、式:

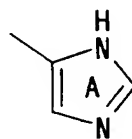


20

は



または



であって、環上に既存の置換基の他にさらに置換基を有していてもよい。

該さらに有していてもよい置換基は、イミダゾール環の環を形成する窒素原子または（および）炭素原子の置換可能な位置に、1～3個置換していてもよい。窒素原子に置換する基としては、たとえばベンジル、トリチル、フェニルエチル、

5   ベンズヒドリルなど $C_{7-20}$ アラルキルなど本反応に影響を与えないアミノ基の保護基として知られているものが挙げられる。これらの保護基は置換可能な任意の位置にさらに置換基を有していてもよく、該置換基としては、ハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ基、メトキシ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。これらの保護基はたとえば加水分

10   解、酸化、還元など、その他通常の除去手段により容易に除去することができる。A環の炭素原子に置換する基としては、たとえば置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいスルファモイル基などが挙げられる。該置換基を有して

15   いてもよい低級アルキルとしては、たとえばメチル、エチル、プロピル等の無置換の $C_{1-4}$ アルキル基、たとえばブロモメチル、ジフルオロエチルなどのハロゲノー $C_{1-4}$ アルキル基などの置換基を有するアルキル基が挙げられる。該置換基を有していてもよい低級アルコキシ基としてはたとえば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどの無置換の $C_{1-4}$ アルコキシ基、たとえばクロ

20   ロメトキシ、ブロモエトキシなどハロゲノー $C_{1-4}$ アルコキシ基などの置換基を有するアルコキシ基が挙げられる。該置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基としては、たとえばメチルスルホニル、エチルスルホニルなど無置換の $C_{1-4}$ アルキルスルホニル基、たとえばメトキシメチルスルホニルなどの $C_{1-4}$ アルコキシ- $C_{1-4}$ アルキルスルホニル基など置換基を有するアルキルスルホニル

25   基が挙げられる。該置換基を有していてもよいカルバモイル基としては、無置換のカルバモイル基の他たとえばメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのモノーまたはジ- $C_{1-4}$ アルキルカルバモイル基、たとえばフェニルカルバモイル、ジフェニルカルバモイルなどのモノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリールカルバモイル基、たとえばベンジルカルバ



モイル、ジベンジルカルバモイルなどのモノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキルカルバモイル基などの置換基を有するカルバモイル基が挙げられる。該置換基を有していてもよいスルファモイル基としては、無置換フルファモイル基の他たとえばメチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなどのモノーまたはジ- $C_{1-4}$ アルキルスルファモイル基、たとえばフェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイルなどのモノーまたはジ- $C_{6-14}$ アリールスルファモイル基、たとえばベンジルスルファモイル、ジベンジルスルファモイルなどのモノーまたはジ- $C_{7-16}$ アラルキルスルファモイル基などの置換基を有するスルファモイル基が挙げられる。

- 10 Rで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば鎖式炭化水素基または環式炭化水素基などが挙げられる。

該鎖式炭化水素基としては 例えば、炭素数1ないし10の直鎖状または分枝状鎖式炭化水素基などを示し、具体的には、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基などが挙げられる。これらの中で特にアルキル基が好ましい。該

- 15 「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシルなどの $C_{1-10}$ アルキル基などが挙げられるが、 $C_{1-6}$ アルキル基（例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチルなど）が好ましい。該「アルケニル基」としては、例えばビニル、1-プロペニル、アリル、イソプロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、イソブテニル、*sec*-ブテニルなどの $C_{2-10}$ アルケニル基などが挙げられるが、 $C_{2-6}$ アルケニル基（例えば、ビニル、1-プロペニル、アリルなど）が好ましい。該「アルキニル基」としては、例えばエチニル、1-プロピニル、プロパルギルなどの $C_{2-10}$ アルキニル基などが挙げられるが、 $C_{2-6}$ アルキニル基（例えば、エチニルなど）が好ましい。
- 25

該環式炭化水素基としては 例えば、炭素数3ないし18の環式炭化水素基、具体的には、例えば、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基などが挙げられる。

該「脂環式炭化水素基」としては、例えば3ないし10個の炭素原子から構成

される単環式または縮合多環式の基、具体的にはシクロアルキル基、シクロアルケニル基およびこれらと $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素（例えば、ベンゼンなど）などが縮合した2または3環式の縮合環基などが挙げられる。該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの $C_{3-6}$ シクロアルキル基などが、該「シクロアルケニル基」としては、例えばシクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルなど $C_{3-6}$ シクロアルケニル基などが、該縮合環基としては、たとえばインダニルなどが挙げられる。

該「芳香族炭化水素基」としては、例えば6ないし18個の炭素原子から構成される単環式芳香族炭化水素基、縮合多環式芳香族炭化水素基などが挙げられ、具体的には、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなどの $C_{6-14}$ アリール基が挙げられ、 $C_{6-10}$ アリール基（例えば、フェニルなど）などが好ましい。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」中の「炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、本発明の目的が達成される限り特に限定されないが、例えばハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、モノ-またはジ-アルキルアミノ基、アシルアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、オキソ基、シクロアルキル基、アリール基、芳香族複素環基などが挙げられる。これらの置換基は、「炭化水素基」上に化学的に許容される位置に置換され、その置換基の数は1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。ただし、置換基の数が2個以上の場合は同一または相異なっているもよい。

該「置換基を有していてもよい炭化水素基」中の「炭化水素基」が「鎖式炭化水素基」である場合、該「鎖式炭化水素基」が有していてもよい置換基としては、本発明の目的が達成される限り特に限定されないが、例えばハロゲン原子、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アルキルチオ基、アシルアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、アリール基、芳香族複素環基などが挙げられる。これらの置換基は、「鎖式炭化水素基」上に化学的に許容される位置に置換され、その置換基の数は1ないし5個、好ましく

は1ないし3個である。ただし、置換基の数が2個以上の場合は同一または相異なっているもよい。

該「置換基を有しているもよい炭化水素基」中の「炭化水素基」が「環式炭化水素基」である場合、該「環式炭化水素基」が有しているもよい置換基としては、  
5 本発明の目的が達成される限り特に限定されないが、例えばハロゲン原子、オキソ基、ヒドロキシ基、アルコキシ基、アシルオキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、モノーまたはジアルキルアミノ基、アシルアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキル基、シクロアルキル基、アリー  
10 ル基、芳香族複素環基などが挙げられる。これらの置換基は、「環式炭化水素基」上に化学的に許容される位置において置換され、その置換基の数は1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。ただし、置換基の数が2個以上の場合は同一または相異なっているもよい。

「置換基を有しているもよい炭化水素基」の「置換基」として用いられる該「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが、該「アル  
15 コキシ基」としては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどの $C_{1-10}$ アルコキシ基などが、該「アシルオキシ基」としては、例えば $C_{1-10}$ アルキル-カルボニルオキシ（例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシ  
20 など）などが、該「アルキルチオ基」としては、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオなどの $C_{1-10}$ アルキルチオ基などが、該「アルキルスルホニル基」としては、例えばメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニルなどの $C_{1-10}$ アルキルスルホニル基などが、モノーまたは  
25 ジアルキルアミノ基としてはたとえばメチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなどの $C_{1-4}$ アルキルアミノ基、たとえばジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジ $C_{1-4}$ アルキルアミノ基などが、該「アシルアミノ基」としては、例えばモノーまたはジ- $C_{1-10}$ アルキル-カルボニルアミノ（例えば、アセチルア  
ミノ、プロピオニルアミノ、ブチリルアミノ、ジアセチルアミノなど）などが、  
該「アルコキシカルボニル基」としては、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカル

ボニルなどの $C_{1-10}$ アルコキシカルボニル基などが、該「シクロアルキル基」としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどの $C_{3-10}$ シクロアルキル基などが、該「アリール基」としては、例えばフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどの $C_{6-14}$ アリール基などが、該「芳香族複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素、酸素および硫黄から選ばれたヘテロ原子を1または2種、好ましくは1ないし4個含む1ないし3環式芳香族複素環基など、具体的には、たとえばチエニル、ピリジル、フリルピラジニル、ピリミジニル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリダジニル、テトラゾリル、キノリル、インドリル、イソインドリルなどが、該「アルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチルなどの $C_{1-10}$ アルキル基などが挙げられる。

前記「炭化水素基」が有していてもよい置換基のうち、アルコキシ基、アシルオキシ基、アルキルチオ基、アルキルスルホニル基、モノーまたはジールキルアミノ基、アシルアミノ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、アルキル基、シクロアルキル基、アリール基、芳香族複素環基は、更に置換基を、化学的に許容される位置において1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。このような置換基としては例えばハロゲン原子（例えば、フッ素、塩素、臭素など）、ヒドロキシ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなど）が挙げられる。

Rで示される「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環基としては例えば、環構成原子として炭素原子以外に、たとえば窒素原子、イオウ原子、酸素原子など少なくとも1個好ましくは1~4個の異項原子を有する飽和または不飽和の4~8員の単環式複素環基またはその縮合複素環基が挙げられ、具体的には、たとえばチエニル（2-チエニル、3-チエニル）、ピリジル（2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、フリル（2-フリル、3-フリル）、ピラジニル、2-ピリミジニル、3-ピロリル、イミダゾリル（1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル、5-イミダゾリル）、1-ピラゾリル、チアゾリル（2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、イソチ

アゾリル（3-イソチアゾリル、4-イソチアゾリル）、オキサゾリル（2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソオキサゾリル（3-イソオキサゾリル）、3-ピリダジニル、ベンゾチエニルなどが挙げられる。なかでも2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、1-イミダゾリル、4-イミダゾリルなどの単環式芳香族複素環基が好ましい。

Rで示される「置換基を有していてもよい複素環基」における置換基としては、該複素環基の置換可能な位置に、1~3個置換していてもよく、該置換基としては、1~5個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されていてもよいアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル等のC<sub>1-4</sub>アルキル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2, 2, 3, 3, 3-ペンタフルオロプロピル等のハロゲンC<sub>1-4</sub>アルキル）、たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシなどのC<sub>1-4</sub>アルコキシ基、塩素原子、フッ素原子などのハロゲン原子、ヒドロキシ基、アミノ基、ニトロ基等が挙げられる。

Rの好ましい例としては、前記のうち、置換基を有していてもよい低級アルキル基（炭素数1~4のもの）、置換基を有していてもよい低級アルケニル基（炭素数1~4のもの）、置換基を有していてもよいシクロアルキル基（炭素数3~6のもの）、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいピリジル基が挙げられ、なかでも低級アルケニル基（炭素数1~4のもの）、シクロアルキル基（炭素数3~6のもの）、フェニル基、ピリジル基または置換基としてハロゲンを有していてもよい低級アルキル基（炭素数1~4のもの）が特に好ましい。

R'で示される「置換基を有していてもよい炭素数3以上のアルキル基」における「炭素数3以上のアルキル基」としては、たとえば、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、t-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルなどが挙げられるが、なかでも炭素数3ないし6のものが好ましい。

R'で示される「置換基を有していてもよい炭素数3以上のアルキル基」における「炭素数3以上のアルキル基」が有する置換基としては、前記Rで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」の置換基とし

て述べたものが挙げられる。R' としては無置換の炭素数3以上のアルキル基が好ましい。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>で示される置換基を有していてもよい水  
酸基としては、無置換の水酸基の他たとえば置換基を有していてもよい低級アル  
5 コキシ（例、①たとえばメトキシ、エトキシ、プロポキシなど無置換のC<sub>1-4</sub>アル  
コキシ基、②たとえばメトキシメトキシ、エトキシメトキシ、メトキシエトキ  
シ、エトキシエトキシなどの低級アルコキシ低級アルコキシ基（C<sub>1-4</sub>アルコキ  
シ-C<sub>1-4</sub>アルコキシ基）、③たとえばアセチルオキシメトキシ、プロピオニル  
オキシメトキシ、アセチルオキシエトキシ、プロピオニルオキシエトキシなどの  
10 低級アルカノイルオキシ低級アルコキシ基（C<sub>1-4</sub>アルカノイルオキシ-C<sub>1-4</sub>  
アルコキシ基）など、④たとえばフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリ  
フルオロメトキシ、1-フルオロメトキシ、2-フルオロメトキシ、2, 2-ジ  
フルオロエトキシなど1~4個のフッ素原子で置換されていてもよい低級（C<sub>1-4</sub>  
アルコキシ基）、低級アルカノイルオキシ（例、アセチルオキシ、プロピオ  
15 ニルオキシなどC<sub>1-4</sub>アルカノイルオキシ）、C<sub>7-10</sub>アラルキルオキシ（例、ベン  
ジルオキシ、フェネチルオキシなど）、置換基を有していてもよいカルバモイ  
ルオキシ（例、無置換のカルバモイルオキシの他たとえばメチルカルバモイルオ  
キシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカル  
バモイルオキシ、メチルエチルカルバモイルオキシなど1または2個のC<sub>1-4</sub>アル  
20 キル基で置換されたカルバモイルオキシ）などの置換された水酸基が挙げられ  
る。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>で示される置換基を有していてもよいチ  
オール基としては、無置換のチオール基の他たとえば低級アルキルチオ（例、メ  
チルチオ、エチルチオ、プロピルチオなどのC<sub>1-4</sub>アルキルチオ基）、低級アル  
25 カノイルチオ（例、アセチルチオ、プロピオニルチオなどC<sub>1-4</sub>アルカノイルチ  
オ）などの置換されたチオール基が挙げられる。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>で示される置換基を有していてもよいア  
ミノ基としては、無置換のアミノ基の他たとえば低級アルキルアミノ（例、メチ  
ルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノなどのC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ基）、ジ

低級アルキルアミノ（例、ジメチルアミノ、ジエチルアミノなどのジC<sub>1-4</sub>アルキルアミノ）、C<sub>1-4</sub>アルカノイルアミノ（例、アセトアミド、プロピオンアミドなど）などの置換されたアミノ基が挙げられる。

- R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>で示されるアシル基としては、たとえば
- 5 アルキルスルホニル基（例、メチルスルホニル、エチルスルホニルなどのC<sub>1-4</sub>アルキルスルホニル）、置換基を有していてもよいカルバモイル基（例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、プロピルカルバモイル、イソウロピルカルバモイル、シクロプロピルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなどのモノーまたはジーC<sub>1-10</sub>アルキルカルバモイル基、たとえばフェ
- 10 ニルカルバモイル、ジフェニルカルバモイルなどのモノーまたはジーC<sub>6-14</sub>アリールカルバモイル、たとえばベンジルカルバモイル、ジベンジルカルバモイルなどのモノーまたはジーC<sub>7-16</sub>アラルキルカルバモイル基など）、置換基を有していてもよいスルファモイル（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイルなどのモノーまたはジーC
- 15 <sub>1-10</sub>アルキルスルファモイル基、たとえばフェニルスルファモイル、ジフェニルスルファモイルなどのモノーまたはジーC<sub>6-14</sub>アリールスルファモイル基、たとえばベンジルスルファモイル、ジベンジルスルファモイルなどのモノーまたはジーC<sub>7-16</sub>アラルキルスルファモイル基など）などが挙げられる。

- R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>で示されるハロゲンとしては、フッ素、
- 20 塩素、臭素、沃素などが挙げられる。

- R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」としてはRで示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」と同様なものが挙げられる。なかでも置換基を有していてもよい低級アルキル基が好ましく、その例としては、置換基を有していてもよい鎖状または環状のC<sub>1-6</sub>アル
- 25 キル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、シクロペンチル、ヘキシルなど）が挙げられる。該C<sub>1-6</sub>アルキル基は置換可能な位置に1-5個の置換基を有していてもよく、該置換基としては例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素など）、C<sub>1-4</sub>アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ等

)、水酸基などが挙げられる。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ の好ましい例としては前記のうち水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基、またはハロゲン原子があげられ、より好ま  
5 しくは水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい水酸基またはハロゲン原子である。

$R^5$ は前記のうち(1)置換基を有していてもよい水酸基(例、①低級アルカノイルオキシ基、②低級アルカノイルオキシ低級アルコキシ基、③低級アルコキシ基、④低級アルコキシ低級アルコキシ基、⑤1~4個のフッ素原子で置換され  
10 ていてもよい低級アルコキシ基または⑥ベンジルオキシ基など)、(2)ハロゲン原子、(3)水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基、(4)低級アルキニル基、(5)低級アルカノイル基(6)置換基として低級アルカノイル基、低級アルキルアミノカルボニル基、低級アルキルスルホニル基を有していてもよいアミノ基、(7)低級アルキルチオ基または(8)モノーまたはジ- $C_{1-10}$   
15 アルキルカルバモイルであるのが好ましく、さらには低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルカノイルアミノ基またはモノーまたはジ- $C_{1-10}$ アルキルカルバモイルであるのがより好ましく、メトキシ基であるのがもっとも好ましい。  
 $R^6$ は水素原子、低級アルキル基または低級アルコキシであるのが好ましく、水素原子または低級アルコキシであるのがより好ましい。 $R^4$ は(1)水素原子、  
20 (2)ハロゲン原子、(3)低級アルコキシ基または(4)水酸基で置換されていてもよい低級アルキル基であるのが好ましく、水素原子または低級アルキル基であるのがより好ましい。

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ の組み合わせとしては、これらのうち1ないし3個がそれぞれ独立して置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換  
25 基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいアミノ基またはハロゲン原子であるのが好ましく、さらにこれらのうち1ないし3個がそれぞれ独立して置換基を有していてもよい低級アルキル基または置換基を有していてもよい水酸基であるのがより好ましい。

$R^4$ 、 $R^5$ および $R^6$ のいずれかが低級アルキル基または低級アルコキシ基であ



るのが好ましく、また $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^7$ がいずれも水素原子であるのが好ましい。

上記式 (I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IV)、(V) および (VI) で表される化合物において、 $R$ 、 $R'$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$  および  $R^7$  で示される置換基または A 環の置換基がアミノ基、水酸基またはカルボキシル基を有する場合には、これらの保護基として知られている基によって保護されていてもよい。

アミノ基の保護基としては、前記 A 環における環構成原子としての窒素原子上に置換する基として述べたものが挙げられる。

10 カルボキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$  アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素など)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は 1 ないし 3 個程度である。

15 ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$  アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、 $C_{7-10}$  アラルキル (例えば、ベンジルなどのフェニル- $C_{1-4}$  アルキルなど)、フェニルオキシカルボニル、ベンゾイル、( $C_{7-10}$  アラルキルオキシ) カルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニルなどのフェニル- $C_{1-4}$  アルキルオキシカルボニルなど)、ピラニル、フラニルまたはシリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素など)、 $C_{1-6}$  アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピルなど)、フェニル、 $C_{7-10}$  アラルキル (例えば、ベンジルなどのフェニル- $C_{1-4}$  アルキルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は 1 ないし 4 個程度である。

25 本明細書において特に断らない限り、低級アルキル基、低級アルコキシ基等で示す「低級」とは炭素数 1-6 の鎖状、分枝状、または環状の炭素鎖を意味する。

式 (I) で表される化合物またはその塩 [以下単に化合物 (I) ということもある] と式 (II) で表される化合物またはその塩 [以下単に化合物 (II) と

いうこともある]を反応させ、ついで生成物を酸と接触させることにより式(III)で表される化合物またはその塩[以下単に化合物(III)ということもある]を製造することができる。

- 式(I)および(III)で表される化合物はA環の環構成原子として窒素原子を含むため塩を形成し得る。このような塩としては、たとえば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、たとえば酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など有機酸塩が挙げられる。また、式(I)中のA環、式(II)中のR、式(III)中のRまたはA環の置換基がカルボキシル基などの酸性基を有する場合は、これらの化合物はたとえばカリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩を形成することもできる。

- 化合物(I)と化合物(II)との反応は通常溶媒中で行われる。該溶媒としては反応に影響のない有機溶媒、たとえばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ヘキサン、ペンタンなどの飽和炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられ、なかでもテトラヒドロフランなどのエーテル類が好ましい。溶媒の使用量は化合物(I)1当量に対し通常約1-150当量、特に50-60当量用いるのが好ましい。化合物(II)の使用割合は、化合物(I)1当量に対し通常約1-20当量、好ましくは3当量以上、特に好ましくは3-3.2当量である。反応温度は-20℃-100℃、好ましくは10-50℃であり、反応時間は約5分-48時間、好ましくは1-5時間である。この反応により得られる生成物は、常法により単離した後に、または反応混合物のまま次の反応の原料として用いてもよい。

ついで得られた生成物を酸と接触させることにより化合物(III)を製造することができる。

該酸としてはたとえば塩酸、硫酸などの無機酸が挙げられるが、なかでも硫酸が好ましい。この場合通常水を反応系に加えると、反応を促進させるのに好適である。酸の添加量は化合物 (I) 1 当量に対し通常 1 ないし 50 当量であり、好ましくは 3 当量以上 (3 ないし 10 当量) であり、水の添加量は化合物 (I) 1 当量に対し 1 当量以上、好ましくは 3 当量以上である。これらの酸を生成物と接触させるには通常生成物を含む反応液に水溶液 (酸の濃度が通常 1 ないし 80 重量%、好ましくは 5 ないし 20 重量%の水溶液) として加えればよい。好ましくは化合物 (I) 1 当量に対し硫酸水溶液 (酸の濃度が通常 1 ~ 80 重量%、好ましくは 5 ~ 20 重量%の水溶液、硫酸に換算して 3 ~ 4 当量) を用いるのがよい。

このようにして得られる化合物 (III) が遊離の状態を得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。また保護基を有する場合には後述の常法によって脱保護することもできる。かくして得られる化合物 (III) は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより反応溶液から単離、精製することができる。また単離することなく反応混合液のまま次の反応に用いることもできる。本反応において得られる目的化合物 (III) に含まれる式 (IIIa) で表される化合物またはその塩 [以下単に化合物 (IIIa) ということもある] は新規化合物である。化合物 (IIIa) の中でも R' が置換基を有していてもよい炭素数 3 以上の分枝状アルキル (たとえば、イソプロピル、イソブチル、t-ブチル、sec-ブチルなどの C<sub>3-6</sub> アルキルなど) である化合物が好ましく、特に 1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノンまたはその塩が好ましい。化合物 (III) は種々の化合物の合成中間体として有用である。

化合物 (III) と式 (IV) で表される化合物またはその塩 [以下単に化合物 (IV) ということもある] を反応させることにより式 (V) で表される化合物またはその塩 [以下単に化合物 (V) ということもある] を製造することができる。式 (V) で表される化合物は A 環の環構成原子として窒素原子を含むため塩を形成し得る。このような塩としては、たとえば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩

、リン酸塩などの無機酸塩、たとえば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など有機酸塩が挙げられる。また、式(IV)中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ の置換基、式(V)中の $R$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $R^7$ の置換基、A環の置換基にたとえばカルボキシル基などの酸性基を有する場合は、これらの化合物はたとえばカリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩を形成することもできる。

化合物(III)と化合物(IV)との反応は通常溶媒中で行うのがよい。該溶媒としては反応に影響のない有機溶媒、たとえばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ヘキサン、ペンタンなどの飽和炭化水素類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられ、なかでもテトラヒドロフランなどのエーテル類が好ましい。溶媒の使用量は化合物(III) 1当量に対し、特に50~60当量用いるのが好ましい。化合物(IV)の使用割合は、化合物(III) 1当量に対し約1~20当量、通常2.5当量以上、好ましくは2.8~3.0当量である。反応温度は-20℃~100℃、好ましくは10~50℃であり、反応時間は通常5分~48時間、好ましくは1~5時間である。

化合物(V)は得られる反応混合物から常法的手段にしたがって $M^2$ をHに変換することにより容易に得られる。 $M^2$ をHに変換する慣用手段としては、たとえば加水分解、加溶媒分解などが用いられる。加水分解、加溶媒分解に用いられる溶媒としてはプロトン性溶媒(たとえば、水またはメタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、ブタノールなどの低級アルコールなど解離して容易にプロトンを放出する溶媒またはこれらの混合物)が挙げられる。このとき酸を共存させてもよい。該酸としては、例えば、塩酸、硫酸などの無機酸などが挙げられる。通常反応液にプロトン性溶媒を加えることにより化合物(V)を

製造することができる。反応液にプロトン性溶媒を加える場合、徐々に添加するのが好ましい。この場合のプロトン性溶媒の添加量は化合物(III) 1当量に対し1当量以上(1~50当量)、好ましくは3当量以上(3~10当量)である。この場合の反応温度は通常-20~100℃、好ましくは10~50℃であり、反応時間は5分~24時間、好ましくは約10分~1時間である。

このようにして得られる化合物(V)が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。また保護基を有する場合には後述の常法によって脱保護することもできる。かくして得られる化合物(V)は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより反応溶液から単離、精製することができる。

また、本明細書における化合物例えば化合物(V)などにおいては分子内に1ないしそれより多い不斉炭素を有する場合があります、これら不斉炭素に関しR配置、S配置が存在するが、必要により常法によって分離することができる。

式(VI)で表される化合物またはその塩〔以下単に化合物(VI)ということもある〕とヒドロキシルアミンまたはその塩を反応させることにより原料化合物(I)を製造することができる。

式(VI)で表される化合物およびヒドロキシルアミンの塩としては、たとえば塩酸塩、硫酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩などの無機酸塩、たとえば、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、プロピオン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、乳酸塩、蔞酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩など有機酸塩が挙げられる。

また、式(VI)中、A環の置換基にたとえばカルボキシル基などの酸性基を有する場合は、たとえばカリウム塩、ナトリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩、カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、tert-ブチルジメチルアミン塩、ジベンジルメチルアミン塩、ベンジルジメチルアミン塩、N,N-ジメチルアニリン塩、ピリジン塩、キノリン塩などの有機塩基との塩を形成することもできる。

化合物(VI)とヒドロキシルアミンまたはその塩との反応は通常溶媒中で行われる。該溶媒としてはピリジン系溶媒、たとえばピリジン、ピコリン、ルチジンなどが挙げられ、なかでもピリジンなどが好ましい。溶媒の使用量は化合物(VI) 1当量に対し、通常0.1~50当量、特に0.1~1当量用いるのが好ましい。ヒドロキシルアミンまたはその塩の使用割合は化合物(VI) 1当量に対し1当量以上(1~10当量)、好ましくは1.1~1.5当量である。反応温度は0℃~100℃、好ましくは20℃~50℃であり、反応時間は通常5分~48時間、好ましくは1~5時間である。

ついで生成物を常法により単離した後または反応混合物のまま脱水反応に付すことにより、化合物(I)を製造することができる。

本脱水反応は、たとえば化合物(I)脱水剤を作用させることに行うことができる。このような脱水剤としては、たとえば酢酸無水物、酸化リン、塩化リン、塩化チオニル、N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド、N,N-カルボニルジイミダゾールなどが挙げられ、なかでも酢酸無水物などが好ましい。脱水剤の使用量は化合物(VI) 1当量に対し、通常0.5~20当量、好ましくは1.0~2.0当量である。本反応は溶媒中で行うのが有利であり、このような溶媒としては、たとえばジエチルエーテル、ジオキサン、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられるが、化合物(VI)とヒドロキシルアミンまたはその塩との反応と同じ溶媒すなわちピリジン、ピコリン、ルチジンなどのピリジン系溶媒を用いてもよい。反応温度は通常0℃~150℃、好ましくは100℃~130℃であり、反応時間は通常5分~48時間、好ましくは1~5時間である。

このようにして得られる化合物(I)が遊離の状態で得られる場合には、常法に従って塩に変換してもよく、また塩として得られる場合には、常法に従って遊離体または他の塩に変換することもできる。また保護基を有する場合には後述の常法によって脱保護することもできる。かくして得られる化合物(I)は、公知の手段例えば転溶、濃縮、溶媒抽出、分溜、結晶化、再結晶、クロマトグラフィーなどにより反応溶液から単離、精製することができる。また単離することなく

反応混合液のまま次の反応に用いることもできる。

- 上記の各工程において原料または目的物となる化合物 (I)、(II)、(III)、(IIIa)、(IV)、(V) および (VI) は、必要により各反応の前後において保護基を導入してもよく、また脱保護してもよい。これらの保護基の導入および脱保護は公知の方法で行うことができる。保護基の除去方法としては、それ自体公知またはそれに準じた方法が用いられるが、例えば酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで作用させる方法または還元方法などが用いられる。また、たとえば化合物 (V) がトリチル基で保護されている場合、たとえば酸性条件下での処理（たとえば、加熱）、または水素化分解などによりトリチル基を除去することができる。用いられる酸としては、ギ酸、酢酸等の有機酸、塩酸等の無機酸などが使用される。反応にはアルコール類、テトラヒドロフラン等のエーテル類など、反応に不活性な溶媒を用いて行うこともできる。反応温度は通常 0℃～100℃である。反応時間は通常 5 分～48 時間、好ましくは 2～6 時間である。

本発明の方法により、たとえばつぎの化合物 (V) を工業的に有利に製造することができる。

- 1-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパノール、6-(1-ヒドロキシ-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチルプロピル)-N-メチル-2-ナフタミド、N-エチル-6-(1-ヒドロキシ-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチルプロピル)-2-ナフタミド、6-(1-ヒドロキシ-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチルプロピル)-N-イソプロピル-2-ナフタミド、N-シクロプロピル-6-(1-ヒドロキシ-1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチルプロピル)-2-ナフタミド、またはそれらの塩など。

- 化合物 (V) は医薬として優れた効果を有しており、特にステロイド C<sub>17.20</sub> リアーゼに対し優れた阻害活性を有する。化合物 (V) は毒性が低く、副作用も少ないので、哺乳動物（例えば、ヒト、ウシ、ウマ、イヌ、ネコ、サル、マウス、ラットなど、特にヒト）に対して、例えば (1) 悪性腫瘍（例えば、前立腺癌、乳癌、子宮癌、卵巣癌など）の原発癌、およびこれらの転移癌、再発癌、(2)

）それらの癌に伴う諸症状（例えば、痛み、悪液質など）、（３）前立腺肥大症、男性化症、多毛症、男性型禿頭症、男児性早熟症、子宮内膜症、子宮筋腫、子宮腺筋症、乳腺症、多嚢胞性卵巣症候群などのような各種疾病の治療および予防薬として有用である。

5 化合物（ V ）は、単剤で使用しても優れた効果を示すが、さらに他の医薬製剤および療法と併用することによって、その効果をより一層増強させることができる。併用剤としては、たとえば性ホルモン剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物アルカロイド、免疫療法剤などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

10 併用される療法としては、手術、温熱療法、放射線療法などが挙げられる。また化合物（ V ）を投与する化学療法とともに、たとえば除睾術を含む手術、温熱療法、放射線療法など化学療法以外の療法を併用することもできる。

医薬的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤、増粘剤；液状製剤における溶剤、分散剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして適宜適量配合される。また必要に応じて、常法にしたがって防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、  
15 例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。増粘剤の好適な例としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、アクリル酸重合体などが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。分散剤の好適な例とし

20  
25



ては、例えば、ツイーン (Tween) 80, HCO 60, ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、界面活性剤 (例えばステア

5    アリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸クセリセリンなど)、親水性高分子 (例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、

10    ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなど) などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが

15    挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

20    化合物 (V) の医薬製剤は、常法に従って製造することができ、具体例を以下に示す。

(1) 錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤：

化合物 (V) に、例えば賦形剤、崩壊剤、結合剤または滑沢剤などを添加して圧縮成型し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的

25    のためのコーティングを行うことにより製造することができる。

(2) 注射剤：

化合物 (V) を、例えば分散剤、保存剤、等張化剤などと共に水性注射剤として、あるいはオリーブ油、ゴマ油、綿実油、コーン油等の植物油、プロピレングリコール等に溶解、懸濁あるいは乳化して油性注射剤として成型することにより

製造することができる。

(3) 座剤：

化合物 ( V ) を油性または水性の固状、半固状あるいは液状の組成物とすることにより製造される。このような組成物に用いることができる油性基剤としては、例えば、高級脂肪酸のグリセリド（例えば、カカオ脂、ウイテプゾル類など）、中級脂肪酸（例えば、ミグリオール類など）、あるいは植物油（例えば、ゴマ油、大豆油、綿実油など）などが挙げられる。本組成物に用いることができる水性ゲル基剤としては、例えば天然ガム類、セルロース誘導体、ビニール重合体、アクリル酸重合体などが挙げられる。

これらの製剤における化合物 ( V ) の配合割合は、製剤の種類により異なるが、通常 0.01 ~ 50 % 配合される。

前記医薬製剤における化合物 ( V ) の使用量は、選択される化合物、投与対象に選ばれる動物種、その投与回数などにより変化するが、広範囲にわたって有効性を発揮する。例えば、成人の固形腫瘍患者（例えば、前立腺癌患者）に対して、化合物 ( V ) を含有する医薬製剤を経口投与する場合の一日当たりの投与量は、化合物 ( V ) の有効量として、通常、約 0.001 ないし約 500 mg / kg 体重、好ましくは、約 0.1 ないし約 40 mg / kg 体重、さらに好ましくは、約 0.5 ないし約 20 mg / kg 体重であるが、非経口投与の場合や他の抗癌剤と併用される場合は、一般にこれらの投与量より少ない値になる。しかし、実際に投与される化合物 ( V ) の量は、化合物 ( V ) の種類、製剤形態、患者の年齢、体重、性別、疾患の程度、投与経路、その投与を実施する期間および間隔などの状況によって決定されるものであり、医師の判断によって随時変更が可能である。

前記医薬製剤の投与経路は、目的が達成される限り特に制限されないが、経口あるいは非経口経路で投与することができる。ここで使用される「非経口」には、静脈内、筋肉内、皮下、鼻腔内、皮内、点眼、脳内、直腸内、腔内および腹腔内などへの投与を含む。

前記医薬製剤の投与期間および間隔は、種々の状況に応じて変更されるものであり、医師の判断により随時判断されるものであるが、分割投与、連日投与、間

歇投与、短期大量投与、反復投与などの方法がある。例えば、経口投与の場合は、1日1ないし数回（特に1日2ないし3回）に分割して投与することが望ましい。また、徐放性の製剤として投与することや長時間かけて点滴静注することも可能である。

5

#### 発明を実施するための最良の形態

本発明はさらに下記の実施例で詳しく説明されるが、これらの例は単なる実施であって本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。実施例中の略号は次の意味を有する。

- 10     s : シングレット, d : ダブレット, t : トリプレット, q : クワルテット, dd :  
ダブルダブレット, dt : ダブルトリプレット, m : マルチプレット, br : 幅広い,  
J : カップリング定数, 室温 : 0 ~ 30℃, DMF : ジメチルホルムアミド,  
THF : テトラヒドロフラン, IPE : イソプロピルエーテル。

#### 実施例 1

- 15     1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノンの製造

窒素雰囲気下、0~10℃で1.1MイソプロピルマグネシウムブロミドのTHF溶液1.4L (1.47mol、3.2当量) に4-シアノイミダゾール42.7g (0.458mol) をTHF 500mlに溶解した溶液を30分かけて滴下した。15~25℃で3時間攪拌した。水430ml、10%硫酸水溶液860mlを順次滴下し、30分攪拌した。30%水酸化ナトリウム  
20     水溶液を滴下し、pH8に調整した。分液後、水層を酢酸エチルで抽出した (300ml x2)。有機層を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。濃縮残さをイソプロピルエーテル300mlでほぐし、結晶をろ取し、イソプロピルエーテルで洗浄した。真空乾燥後 (40℃)、1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノン 51.9gを得た (収率82%)。

- 25     <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.25 (6H, d, J=6.9Hz), 3.36 (1H, quint, J=6.9Hz), 7.81 (1H, s), 7.87 (1H, s)

#### 実施例 2

1-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパノールの製造

窒素雰囲気下、マグネシウム0.55g (22.4mmol) にTHF 14mlを加えた。よう  
素3mgを加え、攪拌した。50℃以下を保ちながら、2-ブロモ-6-メトキシナフタレ  
ン5.15g (21.7mmol) をTHF 12mlに溶解した溶液を滴下し、15～25℃で1.5時  
間攪拌した。-20℃で1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノン1g (7.24mmol) をTHF 5mlに溶解した溶液を滴下し、15～25℃で8時間攪拌した。  
飽和重曹水5ml、水5mlを順次滴下し、攪拌後、セライトろ過した。分液後、水層  
を酢酸エチル5mlで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮  
した。濃縮残さを酢酸エチル6ml、イソプロピルエーテル12mlでほぐし、結晶を  
ろ取し、イソプロピルエーテル12mlで洗浄した。真空乾燥後(40℃)、1-(1H-イ  
ミダゾール-4-イル)-1-(6-メトキシナフタレン-2-イル)-2-メチルプロパノール  
を1.8g得た(収率84%)。

### 実施例3

#### 1-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-プロパノンの製造

窒素雰囲気下、0～10℃で1MエチルマグネシウムブロミドのTHF溶液68.5mL  
(68.5mmol、3.2当量)に4-シアノイミダゾール2g (21.4mmol) をTHF 25mlに  
溶解した溶液を滴下し、15～25℃で4時間攪拌した。水20ml、10%硫酸水溶液45ml  
を順次滴下し、1時間攪拌した。30%水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、pH8に調  
整した。分液後、水層を酢酸エチルで抽出した(15ml x2)。有機層を合わせ、  
飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。濃縮残さをn-ヘキサン6ml  
でほぐし、結晶をろ取し、n-ヘキサンで洗浄した。真空乾燥後(40℃)、1-(1H-  
イミダゾール-4-イル)-1-プロパノン 1.68gを得た(収率63%)。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) : δ 1.06 (3H, t, J=7.4Hz), 2.86 (2H, q, J=7.4Hz), 7.81 (1H, s),  
7.84 (1H, s)

### 実施例4

#### 1-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-ブタノンの製造

窒素雰囲気下、0～10℃で1M n-プロピルマグネシウムブロミドのTHF溶液  
68.5mL (68.5mmol、3.2当量)に4-シアノイミダゾール2g (21.4mmol) をTHF 25ml  
に溶解した溶液を滴下し、15～25℃で4時間攪拌した。水20ml、10%硫酸水溶液45ml  
を順次滴下し、1時間攪拌した。30%水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、pH8に調

整した。分液後、水層を酢酸エチルで抽出した (15ml x2)。有機層を合わせ、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。濃縮残さをn-ヘキサン12mlでほぐし、結晶をろ取し、n-ヘキサンで洗浄した。真空乾燥後 (40℃)、1-(1H-イミダゾール-4-イル)-1-ブタノン 2.45gを得た (収率83%)。

5 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>): δ 0.90 (3H, t, J=7.4Hz), 1.60 (2H, q, J=7.3Hz), 3.34 (2H, q, J=7.1Hz), 7.77 (1H, s), 7.85 (1H, s)

#### 実施例 5

##### 4-シアノイミダゾールの製造

4-ホルミルイミダゾール 50g (0.52mol) にピリジン150mlを加え、攪拌しながら塩酸ヒドロキシルアミン40.5g (0.585mol、1.13当量)を加えた。2時間攪拌後、無水酢酸92.3ml (0.978mol)を滴下した。そのまま室温になるまで攪拌し、水浴中で30%水酸化ナトリウム水溶液を滴下し、pH7.9にした。酢酸エチル380mlを加え抽出し、水層を酢酸エチル250mlで再抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で2回洗浄した後、減圧濃縮した。濃縮残さにトルエンを加え、減圧濃縮した (2回)。濃縮残さをIPE 100mlでほぐし、結晶をろ取し、IPEで洗浄した。真空乾燥 (40℃) し、4-シアノイミダゾール42.7gを得た (収率88.0%)。

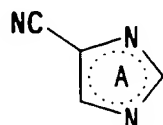
15 <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.91 (1H, s), 8.10 (1H, s)

##### 産業上の利用可能性

20 本発明によればステロイドC<sub>17.20</sub>リアーゼ阻害作用を有する化合物を工程数が少なく、収率がよく、しかも重金属化合物を用いることなく工業的に有利に製造することができる。

## 請 求 の 範 囲

(1) 式:



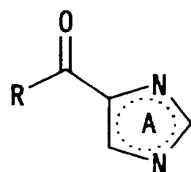
(I)

- 5 [式中、A環はさらに置換されていてもよいイミダゾール環を示す。] で表される化合物またはその塩と式:



(II)

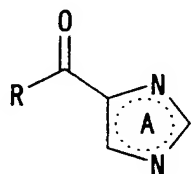
- [式中、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $M^1$ はアルカリ金属原子または式:  $-Mg-Y^1$  ( $Y^1$ はハロゲン原子を示す。) で示される基を示す。] で表される化合物またはその塩とを反応させ、ついで生成物を酸と接触させることを特徴とする式:



(III)

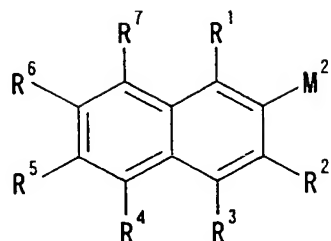
[式中、各記号は前記と同意義である。] で表される化合物またはその塩の製造法。

- 15 (2) 式:



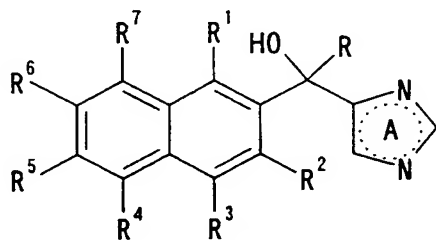
(III)

[式中、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、A環はさらに置換されていてもよいイミダゾール環を示す。] で表される化合物またはその塩と式:



(IV)

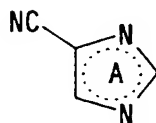
[式中、M<sup>2</sup>はアルカリ金属原子または式： $-Mg-Y^2$  (Y<sup>2</sup>はハロゲン原子を示す。) で示される基を、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>およびR<sup>7</sup>はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基またはハロゲン原子を示す。] で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式：



(V)

[式中、各記号は前記と同意義である。] で表される化合物またはその塩の製造法。

(3) 式：



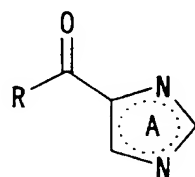
(I)

[式中、A環はさらに置換されていてもよいイミダゾール環を示す。] で表される化合物またはその塩と式：



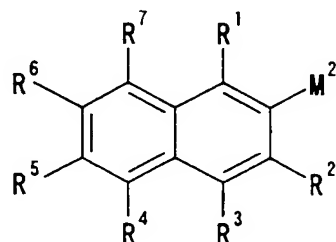
(II)

[式中、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、M<sup>1</sup>はアルカリ金属原子または式： $-Mg-Y^1$  (Y<sup>1</sup>はハロゲン原子を示す。) で示される基を示す。] で表される化合物またはその塩とを反応させ、ついで生成物を酸と接触させることにより式：



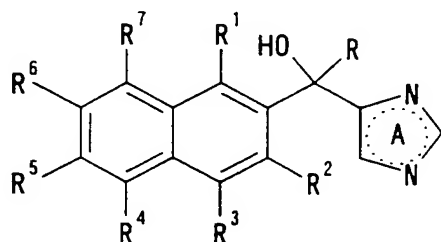
(III)

〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩を得、  
ついでこれと式：



(IV)

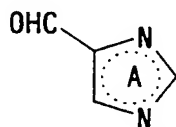
- 5 〔式中、 $M^2$ はアルカリ金属原子または式： $-Mg-Y^2$  ( $Y^2$ はハロゲン原子を示す。)で示される基を、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基またはハロゲン原子を示す。〕で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式：
- 10



(V)

〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

(4) 式：

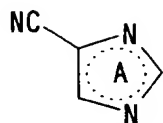


(VI)

15

〔式中、A環はさらに置換されていてもよいイミダゾール環を示す。〕で表される化合物またはその塩とヒドロキシルアミンまたはその塩とを反応させ、生成物を脱水反応に付すことにより式：



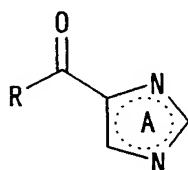


(I)

[式中、A環は前記と同意義である。] で表される化合物またはその塩を得、これと式：

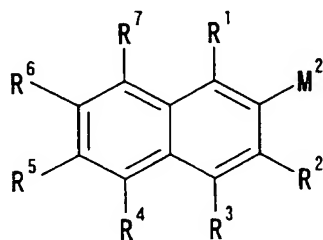


- 5 [式中、Rは置換基を有していてもよい炭化水素基または置換基を有していてもよい複素環基を、 $M^1$ はアルカリ金属原子または式： $-Mg-Y^1$  ( $Y^1$ はハロゲン原子を示す。) で示される基を示す。] で表される化合物またはその塩とを反応させ、ついで生成物を酸と接触させることにより式：



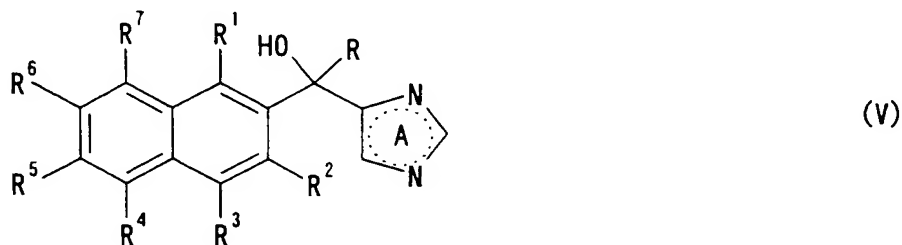
(III)

- 10 [式中、各記号は前記と同意義である。] で表される化合物またはその塩を得、ついでこれと式：



(IV)

- 15 [式中、 $M^2$ はアルカリ金属原子または式： $-Mg-Y^2$  ( $Y^2$ はハロゲン原子を示す。) で示される基を、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ および $R^7$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基、置換基を有していてもよい水酸基、置換基を有していてもよいチオール基、置換基を有していてもよいアミノ基、アシル基またはハロゲン原子を示す。] で表される化合物またはその塩とを反応させることを特徴とする式：



〔式中、各記号は前記と同意義である。〕で表される化合物またはその塩の製造法。

(5) 式 (I)、(III)、(V) および (VI) の A 環が 1 位または 3 位が保護されていてもよいイミダゾール環である請求項 (1)、(2)、(3) または (4) 記載の製造法。

(6) R が置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルケニル基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよいピリジル基である請求項 (1)、(2)、(3) または (4) 記載の製造法。

(7) R が低級アルケニル基、シクロアルキル基、フェニル基、ピリジル基または置換基としてハロゲン原子を有していてもよい低級アルキル基である請求項 (1)、(2)、(3) または (4) 記載の製造法。

(8) R が  $C_{1-6}$  アルキル基である請求項 (1)、(2)、(3) または (4) 記載の製造法。

(9) R がイソプロピル基である請求項 (1)、(2)、(3) または (4) 記載の製造法。

(10)  $M^2$  がナトリウム、カリウムまたは式： $-Mg-Y^2$  ( $Y^2$  はハロゲン原子を示す。) で示される基である請求項 (2)、(3) または (4) 記載の製造法。

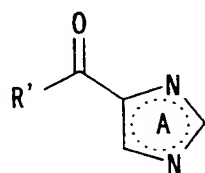
(11) 式 (I) で表される化合物またはその塩と式 (II) で表される化合物またはその塩との反応生成物を硫酸と接触させる請求項 (1)、(3) または (4) 記載の製造法。

(12) 式 (I) で表される化合物またはその塩 1 当量に対し、式 (II) で表される化合物またはその塩を 3 当量以上用いる請求項 (1)、(3) または (4) 記載の製造法。

(13) 式(I)で表される化合物またはその塩と式(II)で表される化合物またはその塩とをテトラヒドロフラン中で反応させることを特徴とする請求項(1)、(3)または(4)記載の製造法。

(14) 式(I)で表される化合物またはその塩と式(II)で表される化合物またはその塩とを、式(I)で表される化合物またはその塩1当量に対し50当量以上の溶媒中で反応させる請求項(1)、(3)または(4)記載の製造法。

(15) 式:



(IIIa)

[式中、R'は置換基を有していてもよい炭素数3以上のアルキル基を示す]で表される化合物またはその塩。

(16) R'が置換基を有していてもよい炭素数3以上の分枝状アルキル基である請求項(15)記載の化合物。

(17) 1-(1H-イミダゾール-4-イル)-2-メチル-1-プロパノンまたはその塩。



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04036

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D233/64

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
Int.Cl<sup>7</sup> C07D233/64

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS, REGISTRY (SYN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO, 99/54309, A1 (Takeda Chemical Industries Ltd.), 28 October, 1999 (28.10.99), See implementation examples & JP, 2000-7658, A	2-14
X	EP, 503785, A1 (Sankyo Company Ltd.), 16 February, 1992 (16.02.92), See pp.77-78; Reaction Scheme H on pages 74-75; Preparation 27 on page 158 & CN, 1065063, A & US, 5616599, A & JP, 5-78328, A & EP, 545912, A2	1, 15-16
X	ROLF Paul et al., "Imidazo [1,5-d] [1,2,4] triazines as Potential Antiasthma Agents", Journal of Medicinal Chemistry; vol.28, (No.11), pages.1704-1716 (1985) See page 1707, Table-II, Compound Nos. 2-21	15-16
X	US, 4367236, A (Merrer Dow Pharmaceuticals Inc.), 04 June, 1983 (04.06.83) See Example 2 & JP, 58-85867, A & JP, GB, 2112383, A & EP, 79049, A2	15-16



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

- \* Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
29 September, 2000 (29.09.00)Date of mailing of the international search report  
10 October, 2000 (10.10.00)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP00/04036

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, 3759934, A (Sandoz-Wander Inc.), 18 September, 1973 (18.09.73), (Family: none)	2-14

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D233.64

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D233.64

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS, REGISTRY (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO, 99/54309, A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD) 28.10月.1999 (28.10.99) 実施例参照。 & JP, 2000-7658, A	2-14
X	EP, 503785, A1 (SANKYO COMPANY LTD) 16.2月.1992 (16.02.92) p74-75, 77-78 の Reaction Scheme H 及び p158 の PR EPARATION 27 参照。 & CN, 1065063, A & US, 5616599, A & JP, 5-78328, A & EP, 545912, A2	1, 15-16

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

29.09.00

国際調査報告の発送日

10.10.00

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

4P

7822

電話番号 03-3581-1101 内線 3490

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	ROLF PAUL et.al "Imidazo[1,5-d][1,2,4]triazines as Potential Antiasthma Agents" Journal of Medicinal Chemistry;vol.28 (No.11) p1704-1716 (1985) p1707 Table-II, 化合物 2-21 参照	15-16
X	US, 4 3 6 7 2 3 6, A (MERRER DOW PHARMACEUTICALS INC.) 4.6月.1983 (04.06.83) EXAMPLE 2 参照。 & JP, 58-85867, A & GB, 2112383, A & EP, 79049, A2	15-16
A	US, 3 7 5 9 9 3 4, A (SANDOZ-WANDER INC.) 18.9月.1973 (18.09.73) (ファミリーなし)	2-14